

Bij alcoholmisbruik is thiaminesuppletie altijd gewenst

Klaas Arts*

Bij chronische alcoholisten treedt vaak een gebrek aan thiamine (vitamine B₁) op, als gevolg van een ongezond eetpatroon en resorptiestoornissen. Ernstig thiaminegebrek kan leiden tot een Wernicke-syndroom, een levensbedreigend ziektebeeld dat in de meerderheid van de gevallen leidt tot ernstige restschade: het syndroom van Korsakov. Een Wernicke-syndroom is veel moeilijker te diagnosticeren dan vroeger werd gedacht en de diagnose wordt daardoor meestal gemist. Minder ernstige vormen van thiaminegebrek leiden mogelijk tot cognitieve achteruitgang of persoonlijkheidsverandering, maar hiernaar is nauwelijks onderzoek gedaan. Thiamine is ook in hoge doseringen niet toxisch, zodat er goede redenen zijn om thiamine veel vroeger en in veel hogere doseringen aan alcoholisten voor te schrijven. In dit artikel wordt een nieuw beleid voor de suppletie van thiamine beschreven en onderbouwd.

Inleiding

Chronische alcoholisten lopen vaak een gebrek aan allerlei vitaminen op, vooral uit de groep van de B-vitaminen. Gebrek aan thiamine (vitamine B₁) leidt meestal het eerst tot problemen. In verschillende internationale studies is aangetoond dat 30-80% van de chronische alcoholisten hier een tekort aan heeft. De effecten van de mildere vormen van thiaminedeficiëntie zijn nog onvoldoende bekend, maar bij ernstige deficiënties kan het levensbedreigende ziektebeeld Wernicke-syndroom ontstaan. In het klassieke geval is dit ziektebeeld herkenbaar aan een combinatie van psychische veranderingen, loopstoornissen en oogbewegingsstoornissen, maar helaas verloopt het beeld zelden met zo'n klassieke trias. Meestal is er sprake van atypische bewustzijnsver-

* Drs. N.J.M. Arts is als gedragsneuroloog verbonden aan de Winkler Kliniek Wolfheze, onderdeel van ggz-instelling De Gelderse Roos te Wolfheze. E-mail: k.arts@degelderseroos.nl.

anderingen, wat ertoe leidt dat de diagnose vaak gemist wordt. Dat is vooral zo treurig omdat de effectiviteit van de behandeling sterk afhankelijk is van de snelheid waarmee het thiaminetekort gecorrigeerd wordt.

Recente cijfers uit Nederland zijn niet voorhanden, maar in de internationale literatuur wordt vastgesteld dat 15% van de Wernicke-patiënten goed herstelt, 15% overlijdt en 70% een syndroom van Korsakov ontwikkelt. De meerderheid van de patiënten blijft ook last houden van loopstoornissen, door een cerebellaire degeneratie, een polyneuropathie of beide (Arts, 2009). Een verbetering van deze prognose is alleen mogelijk wanneer het beleid gericht is op preventie en op onmiddellijke thiaminesuppletie, in alle gevallen waar ook maar enige verdenking op een thiaminedeficiëntie bestaat. Helaas bestaan er geen goede klinische studies over de optimale dosering en de optimale toedieningsweg. Wel zijn er onderzoeksresultaten op basis waarvan men tot een gefundeerde keuze van richtlijnen kan komen.

Weinig klinische studies

Kort nadat in 1941 was ontdekt dat een ernstig gebrek aan thiamine de lang gezochte oorzaak van Wernicke-syndromen was, werd begonnen met de behandeling met thiamineoplossingen. Het resultaat was zo indrukwekkend dat placebogecontroleerd onderzoek meteen onmogelijk werd, want ethisch onacceptabel. Voor het bewijs van de effectiviteit zijn die placebogecontroleerde studies echter ook niet erg nodig, want de frappante en snelle resultaten bij de behandeling van individuele patiënten laten weinig ruimte voor twijfel. Ook de resultaten van dierexperimentele studies zijn zeer overtuigend. Toch zou het goed zijn wanneer we over resultaten beschikten van goede klinische studies waarin de verschillende doseringen en toedieningswegen van thiamine met elkaar worden vergeleken.

In 2004 verscheen een Cochrane Review over de te adviseren dosering en toedieningsweg (Day e.a., 2004). Er werden slechts twee gerandomiseerde onderzoeken gevonden, maar aan beide studies kleefden zoveel methodologische beperkingen, dat een zinvolle conclusie niet mogelijk was. Sinds het verschijnen van deze Cochrane Review zijn er geen resultaten van nieuwere gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd. In hetzelfde jaar verscheen ook nog een 'evidence based review' van Jackson en Teece (2004). Volgens deze publicatie is oraal toegediende thiamine even effectief als intraveneus toegediende thiamine, maar de studies waarop de auteurs zich baseerden waren uitgevoerd bij niet-verslaafde proefpersonen of bij alcoholisten zonder tekenen

van thiaminegebrek. Er zijn echter duidelijke aanwijzingen dat daarmee de belangrijkste risicogroep buiten beschouwing is gebleven: alcoholisten die al lijden aan resorptiestoornissen of thiaminegebrek.

Resorptieproblemen

Thomson e.a. deden de laatste jaren veel onderzoek naar problemen bij de opname van thiamine via het spijsverteringskanaal. Uit hun studies (en uit die van anderen) bleek dat alcoholmisbruik en ondervoeding onafhankelijk van elkaar de opname van thiamine verstoren (Thomson e.a., 1969, 1970, 2000, 2006a; Gastaldi e.a., 1989; Singleton & Martin, 2001). Alcohol kan het slijmvlies van de dunne darm beschadigen, waardoor de opname van thiamine met 90% kan teruglopen. Is er eenmaal een tekort aan thiamine, al dan niet als gevolg van de door het alcoholmisbruik veroorzaakte resorptiestoornissen, dan is daarmee de basis gelegd voor een verdere toename van het tekort. Het transport van dit wateroplosbare vitamine door de vette darmwand is namelijk een actief proces, dat energie kost. En om deze energie vrij te kunnen maken, moet er genoeg van het co-enzym thiaminepyrofosfaat zijn. Er is niet veel fantasie voor nodig om in te zien dat personen met thiaminegebrek op deze wijze snel in een vicieuze cirkel terechtkomen: het thiaminegebrek verstoort de resorptie van thiamine, waardoor een nog groter thiaminegebrek ontstaat en de resorptie van thiamine verder verslechtert, enzovoort (Cook e.a., 1998).

Bij gezonde niet-alcoholisten wordt via het actieve transportmechanisme 4,3-5,6 mg thiamine opgenomen van iedere orale dosis thiamine boven de 10 mg (Singleton & Martin, 2001). Bij abstinente, ondervoede alcoholisten is de thiamineresorptie echter zeer variabel: sommigen nemen normale hoeveelheden op, anderen bijna niets. Gemiddeld is bij deze groep de thiamineresorptie echter afgenomen tot 30% van de normale opname; dus ongeveer 1,5 mg per orale dosering van 10 mg thiamine of meer. Gaan deze alcoholisten weer drinken, dan treedt bij een derde van deze patiënten ook nog eens een halvering van de resorptie op, tot 0,8 mg per orale dosering van minimaal 10 mg thiamine.

Kortom, bij een belangrijk deel van de ondervoede alcoholisten wordt van elke orale dosering boven de 10 mg thiamine slechts 0,8 mg of minder, en soms veel minder, opgenomen (Thomson e.a., 1969, 1970, 2000, 2006a). Het is duidelijk dat op deze wijze een thiaminetekort nooit kan worden aangevuld en dat in deze groep de suppletie van thiaminegebrek via intramusculaire of intraveneuze toediening moet plaatsvinden.

Veiligheid van thiamine

De afgelopen decennia werd ook onderzoek gedaan naar de veiligheid van thiaminepreparaten. Volgens het meest recente rapport van de Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM; 2003) is uit verschillende onderzoeken bij proefdieren en mensen gebleken dat thiamine een enorme therapeutische breedte heeft, in tegenstelling tot bijvoorbeeld vitamine A en vitamine B₆. Bij mensen treden pas significante bijwerkingen op bij doseringen boven 7.000 mg thiamine per dag; dat is 5.000 keer de normale dagelijkse behoefte van 1,4 mg. Het gaat hier om milde bijwerkingen als hoofdpijn, misselijkheid, prikkelbaarheid en hartkloppingen. Ook bij deze extreem hoge doseringen treden deze bijwerkingen slechts op bij een klein deel van de proefpersonen. Bovendien verdwijnen ze snel na het staken van de thiamine of na het verlagen van de dosering. Bij langdurig volgehouden doseringen van 100 mg per dag worden geen duidelijke bijwerkingen gerapporteerd. Het voorschrijven van een dagelijkse dosis van 100 mg thiamine als voedingssupplement wordt daarom veilig geacht door de EVM.

De veiligheid van intraveneuze en intramusculaire toedieningswegen is wel enige tijd in het geding geweest, omdat er eind jaren tachtig van de vorige eeuw enkele meldingen waren over ernstige allergische reacties. In reactie daarop werden in de periode 1989-1994 geen intraveneuze of intramusculaire thiamine-injecties gegeven in Groot-Brittannië (Committee on Safety of Medicines, 1989). Later bleek dat het ging om slechts vier anafylactische reacties op een miljoen intraveneuze toedieningen en één anafylactische reactie op vijf miljoen intramusculaire toedieningen. Dit geringe risico weegt niet op tegen de nadelen van uitsluitend orale thiaminesuppletie. Er werden aanwijzingen gevonden dat het uitsluitend gebruiken van orale thiamine in Groot-Brittannië in de periode 1989-1994 geleid heeft tot een toename van 65% in het aantal opnames voor Wernicke-syndromen (Thomson & Cook, 1997). Langzame intraveneuze toediening verkleint het geringe risico op anafylactische reacties nog verder (Thomson & Cook, 2002) en leidt bovendien tot een verbeterde opname in de weefsels (Drewe e.a., 2003).

Verdenking op een Wernicke-syndroom

Iedere alcoholist bij wie acuut of subacuut significante veranderingen zijn opgetreden van het looppatroon, van de oogbewegingen (nystagmus, dubbelzien) of van het psychisch functioneren die niet duidelijk het gevolg zijn van dronkenschap, kan een Wernicke-syndroom aan het ontwikkelen zijn. De aandacht moet dan direct uitgaan naar een snelle en effectieve thiaminesuppletie, daarna pas naar de vraag of de

verdenking op een Wernicke-syndroom terecht was (Arts, 2009). Maar hoeveel thiamine moet een patiënt krijgen bij wie er zo'n serieuze verdenking op een Wernicke-syndroom bestaat, en wat is de optimale doedieningsvorm?

In Nederland (en in de meeste andere landen) was het tot nu toe gebruikelijk om in deze situatie eenmaal of enkele malen per dag 100 mg thiamine te geven, intraveneus of intramusculair. Er zijn echter duidelijke aanwijzingen dat dit veel te weinig is om een gebrek aan thiamine voldoende snel aan te vullen (Brown e.a., 1983; Harper e.a., 1986; Tallaksen e.a., 1992; Cook e.a., 1998). Mede op basis van deze bevindingen zijn door zowel de Royal College of Physicians (Thomson e.a., 2002) als de British Association for Psychopharmacology (Lingford-Hughes, 2004) de aanbevolen doseringen aangepast in de nieuwe richtlijnen voor de behandeling van alcoholisten. Beide richtlijnen komen tot hetzelfde advies. Omdat deze Engelse richtlijnen op dit moment als de best onderbouwde gezien moeten worden, zijn ze overgenomen door de Nederlandse werkgroep die op initiatief van het CBO en het Trimbos-instituut de *Multidisciplinaire richtlijn stoornissen in het gebruik van alcohol* schreef (CBO, 2007).

Volgens deze richtlijnen moet bij verdenking op een Wernicke-syndroom het volgende beleid worden gevolgd: gedurende drie dagen een behandeling met driemaal daags 500 mg thiamine intraveneus (langzaam, in 100 ml fysiologisch zout), in combinatie met een orale gift van driemaal daags een tablet vitamine B-complex forte en 500 mg vitamine C. In alle gevallen moet ook diagnostiek worden verricht naar tekorten aan natrium, magnesium en fosfaat. Indien aanwezig, moeten deze tekorten worden gecorrigeerd. Wordt binnen drie dagen geen duidelijke verbetering van het klinische beeld gezien, dan kan de behandeling worden gestaakt en moet de diagnose worden heroverwogen. Bij klinische verbetering dient de behandeling na drie dagen te worden voortgezet zoals hieronder is beschreven bij een verhoogd risico op een Wernicke-syndroom.

Verhoogd risico op een Wernicke-syndroom

Bij alcoholisten die zichzelf verwaarlozen, alcoholisten bij wie cognitieve stoornissen worden vastgesteld en alcoholisten met loopstoornissen of een polyneuropathie, bestaat een zeer grote kans dat ze lijden aan een vrij ernstig thiaminetekort. Bij hen bestaat daarom een verhoogd risico op het ontwikkelen van een Wernicke-syndroom. Zoals hierboven werd beschreven, hebben Thomson e.a. in verschillende studies aangetoond dat de orale resorptie van thiamine bij chronische alcoholisten vaak ernstig gestoord is, vooral wanneer ze een-

maal aan thiaminegebrek lijden. Ook bij deze patiëntengroep is het daarom niet erg verstandig om op de effectiviteit van orale thiaminesuppletie te vertrouwen.

Dit inzicht heeft zijn weerslag gevonden in nieuwe Britse en Nederlandse richtlijnen (Thomson e.a., 2002; Lingford-Hughes, 2004; CBO, 2007). Volgens deze richtlijnen dienen patiënten met een verhoogd risico op een Wernicke-syndroom gedurende drie tot vijf dagen een behandeling met eenmaal daags 250 mg thiamine intramusculair of intraveneus te ontvangen, in combinatie met een orale suppletie van eenmaal daags een tablet vitamine B-complex forte en een tablet van 500 mg vitamine C. Ook hier moet gezocht worden naar tekorten aan natrium, magnesium en fosfaat, om die vervolgens zonodig te corrigeren.

Thiamine voor alle alcoholisten

Zolang er nog veel onzekerheid bestaat over het precieze effect van alcohol op het brein, lijkt het veilig om rekening te houden met de mogelijkheid dat thiaminegebrek niet alleen verantwoordelijk is voor de ernstige maar relatief zeldzame neuropsychiatrische stoornissen als het Wernicke-syndroom en het syndroom van Korsakov. Het is goed mogelijk dat thiaminegebrek ook een substantiële bijdrage levert aan het ontstaan van de bij alcoholisten frequent voorkomende lichtere vormen van cognitieve achteruitgang en gedragsverandering. Deze overweging krijgt extra gewicht doordat 30-80% van hen lijdt aan thiaminegebrek (Cook e.a., 1998).

Omdat een behandeling met thiamine bovendien goedkoop en erg veilig is, lijken er al met al voldoende redenen te zijn om alle chronische alcoholisten een dagelijkse portie thiamine voor te schrijven. Op basis van de beschikbare kennis kan men kiezen voor dagelijks 100 mg (de dosis die door de EVM wordt beschouwd als een veilig voedingssupplement voor de algemene bevolking) in vier doseringen van 25 mg, maar door de hoge doseringsfrequentie is dit waarschijnlijk niet haalbaar. Daarom is ook 2 dd 50 mg een optie, liefst in combinatie met een tablet vitamine B-complex.

Het idee van dagelijkse thiaminesuppletie voor alle chronische alcoholisten is ook overgenomen door de werkgroep die de nieuwe CBO-richtlijn *Stoornissen in het gebruik van alcohol* schreef (CBO, 2007). Aanbevolen wordt om alle alcoholisten dagelijks 2 dd 50 mg thiamine te geven, in combinatie met een tablet vitamine B-complex. Tijdens een detoxificatie moet de dosering worden opgehoogd tot 300 mg per dag,

en krijgt de patiënt het liefst ook enkele intramusculaire doseringen. Bij aanwijzingen voor een verhoogd risico op een Wernicke-syndroom moet uiteraard het boven beschreven regime worden gevolgd. Doordat alcohol de opname van thiamine via het spijsverteringskanaal bij sommige alcoholisten veel ernstiger verstoort dan bij andere, zal orale thiaminesuppletie bij een aantal chronische alcoholisten een ernstig thiaminegebrek niet kunnen voorkomen. Maar er zijn oplossingen in zicht die ook deze groep waarschijnlijk adequaat zullen kunnen beschermen. Van het wateroplosbare thiamine zijn al in de jaren zestig van de vorige eeuw, vooral in Japan, vetoplosbare derivaten gesynthetiseerd, die de lipofiele celmembranen veel beter passeren en daardoor ook veel sneller en makkelijker opgenomen kunnen worden. Het bekendste derivaat is benfotiamine, dat in Duitsland al op grote schaal wordt gebruikt. Helaas zijn er nog geen goede klinische trials uitgevoerd en is de meerwaarde bij mensen met een thiaminedeficiëntie nog niet bewezen (Thomson, e.a., 2006b).

Literatuur

- Arts, N.J.M. (2009). Wie een Wernicke-encefalopathie diagnosticeert, is altijd te laat. *Verslaving*, 5, 21-29.
- Brown, L.M., Rowe, A.E., Ryle, R.R., Majumdar, S.K., Thomson, A.D., & Shaw, G.K. (1983). Efficacy of vitamin supplementation in chronic alcoholics undergoing detoxification. *Alcohol and Alcoholism*, 18, 157-166.
- CBO/Trimbos Instituut (2007). *Multidisciplinaire richtlijn: stoornissen in het gebruik van alcohol*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Committee on Safety of Medicines (1989). Parentrovite and allergic reactions. *Current Problems*, 24, 1.
- Cook, C.C., Hallwood, P.M., & Thomson, A.D. (1998) B-vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol and Alcoholism*, 33, 317-336.
- Day, E., Benthall, P., Callaghan, R., Kuruvilla, T., & George, S. (2004). Thiamine for Wernicke-Korsakoff syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD004033.
- Drewe, J., Delco, F., Kissel, T., & Beglinger, C. (2003). Effect of intravenous infusions of thiamine on the disposition kinetics of thiamine and its pyrophosphate. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 28, 47-51.
- Expert Group on Vitamins and Minerals (2003). *Safe upper levels for vitamins and minerals*. EVM.
- Gastaldi, G., Casirolo, D., Ferrari, G., e.a. (1989). Effect of chronic ethanol administration on thiamine transport in microvillus vesicles of rat small intestine. *Alcohol and Alcoholism*, 24, 83-89.
- Harper, C.G., Giles, M., & Finlay-Jones, R. (1986). Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: A retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 49, 341-345.
- Jackson, R., & Teece, S. (2004). Best evidence topic report. Oral or intravenous thiamine in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*, 21, 501-502.

- Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., & Nutt, D.J. (2004). Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 18, 293-335.
- Martin, P.R., & Singleton, C.K. (2003). The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Research and Health*, 27, 134-142.
- Sechi, G., & Serra A. (2007). Wernicke's encephalopathy: New clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 6, 442-455.
- Singleton, C.K., & Martin, P.R. (2001). Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Current Molecular Medicine*, 1, 197-207.
- Tallaksen, C.M.E., Bohmer, T., & Bell, H. (1992). Blood and serum thiamine and thiamine phosphate esters concentrations in patients with alcohol dependence syndrome before and after thiamine treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16, 320-325.
- Thomson, A.D. (1969). *Studies of thiamine absorption in man*. (PhD Thesis.) Edinburgh: University of Edinburgh.
- Thomson, A.D. (2000). Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol and Alcoholism*, 35, 2-7.
- Thomson, A.D., & Cook, C.C.H. (1997) Parental thiamine and Wernicke's encephalopathy: The balance of risks and perception of concern. *Alcohol and Alcoholism*, 32, 207-209.
- Thomson, A.D., & Marshall, E.J. (2006a). The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol and Alcoholism*, 41, 151-158.
- Thomson, A.D., & Marshall, E.J. (2006b). The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. *Alcohol and Alcoholism*, 41, 159-167.
- Thomson, A.D., Baker, H., & Leevy, C.H. (1970). Patterns of ³⁵S-thiamine hydrochloride absorption in the malnourished alcoholic patient. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 76, 34-45.
- Thomson, A.D., Cook, C.C.K., Touquet, R., e.a. (2002) The Royal College of Physicians report on alcohol: Guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol and Alcoholism*, 37, 513-521.
- Torvik, A., Lindboe, C.F., & Rogde, S. (1982). Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *Journal of Neurological Sciences*, 56, 233-248.
- Victor, M., Adams, R.D., & Collins, G.H. (1989). *The Wernicke-Korsakoff-Syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition* (2nd Ed.). Philadelphia: Davis.